

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

J. TSIMARATO

Né à Alexandrie (Egypte) le 4^{er} mai 1892

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Tumeurs dites Hypernéphromes Malins

A PROPOS D'UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA
DU REIN A CELLULES CLAIRES

Président : M. CH. ACHARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'en veut leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur ACHARD

*Hommage de ma profonde
reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MM. les Professeurs VIDAL, J.-L. FAURE, PHOCAS,
LEGUEU, CHANTEMESSE (*in memoriam*).

MM. les Professeurs agrégés J.-A. SICARD, M. GAR-
NIER, ABRAMI, BRULÉ, LEMIERRE,
JOSUÉ, CHAPUT (*in memoriam*).

A M. le Professeur agrégé G. ROUSSY

Chef des travaux d'anatomie pathologique à la Faculté

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

TUMEURS dites HYPERNÉPHROMES MALINS

A PROPOS D'UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA DU REIN
A CELLULES CLAIRES

INTRODUCTION

L'étude anatomique des tumeurs malignes du rein a fait l'objet d'une foule de travaux importants dont on trouvera l'exposé critique dans le remarquable *Traité des tumeurs du rein* d'Albarran et Imbert.

La question cependant reste encore discutée quant à l'histogenèse de certaines de ces tumeurs et pour le plus grand nombre l'origine épithéliale ne saurait faire de doute, depuis les travaux de Waldeyer, Albarran, Brault. Il existe cependant toute une classe de néoplasmes attribués depuis Grawitz à des hétérotopies surrénales auxquelles, avec cet auteur, on donne le nom d'hypernéphromes ou plus exactement, comme le conseillent MM. Achard et Letulle, d'épinéphromes.

Comme le remarque M. Brault « cette théorie a fait surtout en Allemagne une fortune rapide au point que le plus grand nombre des auteurs décri-

vent encore les épithéliomas à cellules claires comme dérivant de restes surrénaux ». Elle devait aussi trouver en France quelques partisans parmi lesquels Albarran et Imbert, Letulle, Ménétrier qui dans leurs traités classiques l'acceptent. Hartmann et Lecène toutefois restent éclectiques.

Dès 1908 cependant les travaux de Stock en Allemagne, ceux de Herrenschildt et surtout de Gellé, puis Brault et Courcoux battent en brèche cette conception, en apportant des arguments du plus haut intérêt.

C'est dans leur très important mémoire, présenté à l'Association française pour l'étude du cancer en novembre 1920, que M. G. Roussy et R. Leroux reprirent l'étude critique de la question. Nous ferons de larges emprunts à ce travail qui nous a permis de la comprendre clairement. Avec ces auteurs, en effet, nous admettons que les tumeurs dites hypernéphromes malins sont en réalité une forme évolutive atypique de l'épithélioma du rein dont les caractères bien connus dans la forme typique en font l'épithélioma papillaire végétant. Le cas plus récent qu'ils ont eu la bienveillante obligeance de nous communiquer qui confirme leur opinion.

Nous serons donc dans l'obligation d'entreprendre d'abord l'étude critique attentive des faits apportés par Gravitz et ses partisans. Nous envisagerons les arguments fournis, les documents sur lesquels s'appuie cette conception, puis nous opposerons, en l'appuyant de la modeste contribution de notre fait

personnel les conceptions contraires discutées et dont, comme nous le signalions précédemment, les principales bases ont été fournies par MM. Herrenschildt, Gellé, puis plus récemment par Roussy et Leroux.

Nous avons volontairement laissé de côté la symptomatologie de ces tumeurs, d'abord parce que nous n'en avons jamais observé cliniquement, ensuite parce que cette étude clinique présente un intérêt très limité par le fait qu'elles constituent le plus souvent des trouvailles d'autopsie. Les très rares cas où elles furent diagnostiquées durant la vie étant soit des cas où elles se traduisirent par leurs métastases, soit des cas où leurs dimensions très volumineuses permirent de les mettre en valeur.

Nous nous sommes donc bornés à l'étude anatomique de notre observation, rassemblant et critiquant les documents parus sur cette question.

Nous avons été largement aidés dans ce travail par l'accueil bienveillant que nous avons reçu au laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Paris où M. le professeur agrégé Roussy et ses préparateurs MM. Cornil et Leroux nous ont obligeamment apporté leur aide compétente et l'appui de leur documentation.

Nous tenons ici à leur exprimer notre bien respectueux remerciement.

OBSERVATION

(*Observation anatomique* (inédite) due à l'obligeance de MM. les D^{rs} Leroux et Cornil, préparateurs à la Faculté.)

a) *Macroscopiquement*. — Tumeur très volumineuse de la taille d'une tête d'adulte. Les coupes macroscopiques rappellent exactement la description de l'hypernéphrome : zones alternativement roses, jaune soufre et rouge. Le rein n'est plus représenté que par son pôle inférieur et fait corps avec la tumeur sans limite de séparation précise. Le hile est englobé dans une gangue néoplasique diffuse.

Plusieurs fragments sont prélevés plus particulièrement dans les zones de passage entre le parenchyme rénal et le néoplasme.

b) *Histologiquement* on constate :

1° Du parenchyme rénal reconnaissable ;

2° Des plages de cellules claires à un faible grossissement, alternant avec des plages de cellules foncées. A un fort grossissement, les zones foncées sont formées de cordons cellulaires pleins pour la plupart, quelques-uns avec une lumière centrale. Les zones claires sont composées de larges cellules irrégulières dans leur forme, à noyau central ou légèrement excentré. Le protoplasme apparaît très pâle presque inexistant. Les colorations électives y relèvent une abondante quantité de graisses phosphorées. Le stroma conjonctif est abondant finement divisé en de multiples travées qui cloisonnent

la masse cellulaire. Deux faits sont à noter : d'une part, les cellules claires disposées en cordons pleins, circonscrivent cependant parfois une cavité : aspect canaliculaire. D'autre part, ces cellules ne sont pas toutes semblables et nombre d'entre elles apparaissent moins chargées en lipoïde en même temps que leur protoplasma se montre plus avide de colorants. Il y a tous les intermédiaires entre les cellules foncées identiques à celles de la zone étudiée et les cellules claires les plus typiques d'un hypernéphrome.

Les hémorragies et les zones de nécrose habituelles sont fréquentes.

Conclusion : *épithélioma rénal à cellules claires et foncées.*

ETUDE MACROSCOPIQUE

Volume. — Dans la description donnée par Albarran et Imbert et rapportée par la plupart des classiques on lit que « les tumeurs de Grawitz ont un volume qui varie de celui d'un pois à celui d'une cerise ». Dans la tumeur décrite pourtant par Grawitz lui-même le rein serait triplé de volume et toute la partie supérieure de l'organe transformée en néoplasme. Dans le cas rapporté par Albarran et dont on trouve une figure schématique dans son traité (fig. 33) la tumeur avait détruit le pôle supérieur du rein dans sa totalité. Les pièces que nous avons pu examiner au Musée d'anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Paris confirment cette opinion que le volume est essentiellement variable. Comme le fait remarquer M. Brault ce volume peut aller de la taille d'un pois à celle d'une tête de fœtus. Dans l'observation de M. Roussy, Villandre, Leroux, le diagnostic d'hypernéphrome fut fait sur une métastase osseuse du tibia, il s'agissait d'une tumeur très volumineuse de la région lombaire gauche.

A l'examen de la pièce que nous devons à l'obligeance de M. le D^r Leroux, la tumeur extrêmement

volumineuse atteignait les dimensions d'une tête d'adulte.

Forme. — Le plus souvent arrondies les tumeurs de Grawitz sont parfois bosselées, irrégulières surtout lorsque leur développement est très marqué.

L'aspect multilobé que nous avons vu dans une pièce du laboratoire de la Faculté se retrouve ailleurs dans une figure (fig. 80) du traité de Hoche.

Le plus généralement encapsulées (Grawitz, Gellé), quoique non énucléables (Albarran et Imbert), elles sont assez nettement séparées de la substance rénale.

Siège. — Siégeant à la surface du rein, où elles peuvent faire saillie au pôle supérieur, pour les classiques, elles peuvent cependant se trouver plus profondément en pleine substance médullaire ou affecter la totalité du rein.

Le plus souvent ce sont des tumeurs uniques, on peut cependant en rencontrer plusieurs et même exceptionnellement on en observe dans les deux reins.

Quelquefois, ainsi que dans notre observation, le hile peut être englobé dans une gangue néoplasique.

Consistance. — Leur consistance est molle, assez friable, pouvant même dans certains cas, surtout lorsqu'on a affaire à des reins un peu cadavérisés, être comparées à de la substance caséeuse.

Exceptionnellement il existe des nodules résistants et calcifiés (Brault).

Couleur. — Leur couleur permet le plus souvent

de les distinguer du caséum. Grawitz les compare plutôt par leur aspect blanchâtre et leur consistance à de la substance cérébrale.

Horn leur décrit une couleur rougeâtre, Albarran et Imbert, Brault et Courcoux signalent au contraire leur aspect jaune soufre caractéristique. Mais remarquons avec ces derniers auteurs que « comme dans les autres épithéliomas on peut y voir des zones hémorragiques et nécrosées », quelquefois même ayant tendance à former des cavités kystiques (Albarran).

Dans la pièce dont nous rapportons l'examen inédit, les coupes macroscopiques permettaient de saisir les différences de coloration sur l'étendue de la tumeur : des zones jaune soufre alternant avec des zones roses et rouges.

ÉTUDE MICROSCOPIQUE

C'est surtout l'étude histologique des tumeurs dites hypernéphromes qui a donné lieu à des discussions. Les auteurs en effet ont émis des interprétations très diverses quant à leur pathogénie.

On peut dire d'une façon générale qu'ils se partagent en deux camps : les uns partisans de la théorie de Grawitz, admettent l'origine surrénalienne de ces tumeurs, les autres s'opposant à cette conception par des arguments tant morphologiques, qu'embryogéniques et histophysiologiques.

Il nous est apparu que l'étude critique des faits publiés était nécessaire, avant d'exposer la synthèse des constatations que peuvent mettre en valeur les examens histologiques attentifs, ainsi que l'ont montré récemment MM. Roussy et Leroux, que notre cas inédit vient le confirmer.

Nous allons donc suivre pas à pas l'évolution des théories et préciser les points sur lesquels les controverses purent s'établir. Ayant ainsi donné les argument histologiques sur lesquels les discussions furent engagées, nous serons mieux armés pour conclure.

A. — Étude critique des théories

Comme nous l'avons signalé au début de ce travail, c'est surtout à la suite des travaux de Grawitz, en 1883, que l'étude des hypernéphromes a sollicité l'attention des chercheurs. Dans leur ouvrage si documenté sur les tumeurs des reins, Albarran et Imbert en rapportent 87 cas recueillis de 1890 à 1902 dans la littérature.

Depuis il est de nombreux faits tels que ceux rapportés par Stoerk, Gellé, Herrenschmidt, Hartmann et Lecène, enfin l'étude d'ensemble de MM. Roussy et Leroux qui sont venus enrichir la documentation anatomique que l'on possédait sur ces tumeurs spéciales du rein.

Dans le premier travail publié en 1883, Grawitz a étudié un certain nombre de tumeurs dites lipomes du rein en signalant que plusieurs d'entre elles n'affectaient pas les caractères typiques du tissu graisseux. Elles différaient aussi des adénomes, disait-il, et c'est pourquoi il crut devoir les désigner sous le nom de « Sogenannte lipome », pseudo-lipome. Ultérieurement, comparant ces tumeurs à certaines hypertrophies de la surrénale décrites par Wirchow sous le nom de « Strumes surrénales », et précisant déjà l'origine surrénale de telles tumeurs, il les désigna dès lors sous le nom de « Strumæ lipomatodes aberrantæ renis ».

L'observation publiée en 1884 à la Société de Médecine de Berlin par Grawitz serait assez démonstrative. Elle concerne un homme de trente-neuf ans chez lequel il existait dans un rein un fragment aberrant de la capsule et dans l'autre une masse comme un noyau de cerise dont la zone supérieure appartenait nettement à une surrénale accessible, tandis que la zone inférieure formait une masse cellulaire irrégulière présentant tout à fait l'aspect de ce qu'il appelle strume surrénale.

Cette théorie devait rallier un grand nombre d'auteurs tant en France qu'en Allemagne. Nous ne pouvons mieux présenter les arguments histologiques sur lesquels elle fut basée qu'en citant textuellement le résumé qui en a été présenté par MM. Roussy et Leroux dans leur précis du diagnostic des tumeurs :

1° Aspect morphologique des travées épithéliales qui rappelle l'ordination des travées à cellules spongiocytaires de la corticale de la surrénale, travées séparées par de fins et nombreux axes conjonctivo-vasculaires, des rapports fréquents et intimes des cellules avec les vaisseaux ;

2° Structure histo-chimique de ces cellules qui comme dans la surrénale, renferment des graisses neutres et des graisses phosphorées ;

3° Fréquence des surrénales aberrantes incluses dans le rein à l'état normal (surtout chez l'animal).

Dès l'abord, il est une distinction qu'on doit faire avec MM. Albarran et Imbert, c'est celle des hyper-

néphromes bénins, correspondant à la description primitive de Grawitz et ses partisans ; d'avec les hypernéphromes malins dont le caractère métastatique est surtout le caractère fondamental.

Quoiqu'il en soit il est, avons-nous dit, un certain nombre d'anatomo-pathologistes qui acceptent la théorie de Grawitz. Parmi eux MM. Letulle, Ménétrier en France, l'admettent sans restriction, tandis que MM. Albarran et Imbert, Hartmann et Lecène sont plus éclectiques dans leur affirmation. Voyons rapidement l'opinion de tous ces auteurs.

Le professeur Letulle partisan de la théorie de Grawitz la cite comme un argument en faveur de sa théorie dysembryoplastique des tumeurs. A cette interprétation dysembryoplastique appartiennent, dit-il, les cas très fréquents, d'îlots de la glande surrénale (épithéliums surrénaux aberrants), qu'on découvre en pleine substance corticale des reins et même hors de la sphère rénale, jusque dans le plexus solaire ou dans le tissu ovarien. Ces reliquats des remaniements subis par l'embryon sont faciles à reconnaître ; ils donnent fréquemment naissance à des tumeurs envahissant les organes dans lesquels ils se trouvaient ainsi enfouis (épinéphromes du rein, de l'ovaire, etc.)

M. Ménétrier de son côté apporte l'appui de son autorité dans la discussion et dans son *Traité du cancer* il considère comme des hétérotopies surrénales ces tumeurs qui affectent, dit-il, le type des adénomes graisseux surrénaux lorsqu'elles sont bénignes et qui

peuvent devenir malignes prenant l'aspect de cancer réno-surrénal à cellules claires.

Ces tumeurs ont été décrites récemment par Hartmann et Peyron sous le nom de cortico-surrénalomes dans un cas d'épithélioma utérin. Ces auteurs en effet se rattachent à la théorie de Grawitz et rappellent à ce sujet que « l'existence d'hypernéphromes en dehors du rein en particulier dans le territoire des vaisseaux spermatiques et utéro-ovariens, au niveau du testicule, de l'épididyme, de l'ovaire et du ligament large, est aujourd'hui bien connue et constitue un argument en faveur de leur origine aux dépens des vestiges aberrants du cortex surrénal. » Nous ne pouvons prendre partie dans cette discussion. Nous remarquons cependant que M. le professeur Lecène crut devoir ajouter à la suite de la présentation de M. Peyron à l'Association pour l'étude du cancer que le cas n'était pas suffisamment concluant. « Rien ne prouve, dit-il, que la tumeur en question ne soit une métastase, les exemples sont nombreux de tumeurs de la surrénale, absolument latentes et reconnus soit par des métastases, soit à l'autopsie seulement. »

On sait en effet que ces tumeurs donnent assez fréquemment des métastases et nous prendrons comme preuve les métastases osseuses et musculaires constatées dans les récentes observations de Roussy, Villandre et Leroux, puis de Bérard et Dunet.

On est par contre frappé lorsqu'on lit le *Traité des tumeurs des reins* d'Albarran et Imbert de voir

qu'il contient autant d'arguments favorables que d'arguments défavorables à la thèse de Grawitz.

Ces auteurs en effet décrivent assez longuement un épithélioma à cellules claires (p. 54 à 58) dont les préparations qu'ils publient aussi bien que leur description ne permettent pas d'établir de différence avec les hypernéphromes. D'ailleurs Albarran et Imbert sentent bien la difficulté d'établir une différence puisqu'ils ajoutent (p. 74) : « nous avons décrit précédemment deux variétés d'épithéliomas du rein : l'épithélioma carcinoïde et l'épithélioma à cellules claires ; or la pathogénie de cette dernière variété qui présente les plus grandes analogies avec les tumeurs de Grawitz est encore indécise. Mais ces tumeurs ne paraissent être dans un grand nombre de cas que des hypernéphromes à évolution maligne ».

Hartmann et Lecène sont plus éclectiques encore et nettement, dans leur monographie sur les tumeurs solides du rein et les tumeurs des capsules surrénales, décrivent comme Albarran et Imbert, d'une part des tumeurs épithéliales atypiques d'origine rénale dont les éléments cellulaires peuvent contenir des graisses, et d'autre part des néoplasmes à type surrénalien correspondant à ceux décrits par Grawitz.

Ces épithéliomas peuvent être caractérisés, disent-ils, par leurs travées pleines de cellules polygonales épithéliales généralement bourrées de graisse et ne présentant pas de lumière centrale dans les blocs épithéliaux.

La théorie de Grawitz cependant a ses détracteurs et dès le début, Sabourin en France, Sudek, Paoli, Driessen en Allemagne, repoussèrent la conception surrénalienne des « hypernéphromes ».

Ce sont surtout les travaux de Stocrk, Gellé, Brault, Roussy et Leroux qui apportèrent plus récemment des arguments contre elle.

Tout d'abord les travaux de Stocrk, en 1908 s'opposèrent à la théorie de Grawitz. Dans un mémoire très documenté appuyé sur une étude histologique approfondie, cet auteur tout en ne niant pas la possibilité d'observer des formations surrénaliennes aberrantes dans le rein, admet que toutes les tumeurs cataloguées « hypernéphromes » sont dérivées de l'épithélium rénal lui-même.

D'une façon générale, il s'appuie sur une série de faits : en premier lieu sur des arguments histologiques montrant que d'après ses recherches sur la régénération du rein dans les néphrites chroniques, on peut observer des néoformations tubulaires dont le mode de développement permet d'affirmer l'origine rénale. Or ces néoformations affectent une ressemblance marquée avec les tumeurs de Grawitz : occupant un espace assez étendu, elles sont constituées par des travées, par des contours dont les éléments cellulaires peuvent être infiltrés par de la graisse et du pigment hématogène. Parfois même Stocrk a pu voir des aspects tubulaires très nets.

Pour cet auteur les kystes se développent aux dépens des tubes contournés et lorsqu'on observe

des formations kysto papillaires, c'est par invagination d'axes conjonctivo-vasculaires qui soulèvent l'épithélium. On retrouve dans les hypernéphromes, suivant cet auteur, l'origine papillomateuse primordiale, et par opposition, jamais il n'a observé dans les adénomes de la surrénale des formations papillomateuses ou à lumière tubulaire.

De plus, Stocrk montre l'impossibilité où l'on se trouve de superposer les tumeurs à cellules claires du rein et celles de la surrénale, si l'on se souvient que les premières se montrent surtout à l'âge adulte alors que l'hypothèse d'une origine aux dépens des surrénales aberrantes en ferait des dysembryomes dont on aurait observé une plus grande fréquence dans le premier âge.

Herrenschmidt en 1908 attire le premier en France l'attention sur l'intérêt que présente l'étude précise des tumeurs de Grawitz. Dans deux tumeurs rénales dont l'aspect macroscopique était identique, l'examen histologique permet de ranger nettement la première dans le groupe des hypernéphromes. Elle offrait à l'examen microscopique les caractères fondamentaux à savoir : grandes cellules claires, pas de formations canaliculaires ni de pli papillaire, axe vasculaire ; en certains points, l'aspect de zone fasciculée. La seconde, au contraire, montra sur l'un des fragments, des alvéoles remplies de cellules claires sans cavité pseudo-canaliculaire, sans architecture reconnaissable.

Herrenschmidt étudiant alors avec attention cette

deuxième tumeur, put y déceler des images semblables à celle qu'il observa dans la première. En effet, en plusieurs points il put constater la présence de formations tubulées creuses et papillifères avec des zones de transition entre cette différence d'aspect. C'est alors qu'il conclut à la possibilité pour les histopathologistes de découvrir dans les tumeurs de Grawitz à côté des plages hypernéphroïdes des aspects de carcinomes indiscutables.

Dans un travail très complet basé sur l'examen de six tumeurs du type hypernéphrome, Gellé a cherché à préciser le problème et à montrer la solution. Cette étude très documentée de Gellé mérite de nous arrêter longuement car elle fournit une série d'arguments en faveur de la théorie rénale de l'hypernéphrome. Basée sur l'examen histologique détaillé de six hypernéphromes, l'auteur range en trois catégories les faits observés.

Dans la première série (obs. I à II) les tumeurs sont presque uniquement formées par des cordons cellulaires pleins ayant tous la même dimension et la même structure.

Dans la seconde série (obs. III, IV, V) l'organisation en cordons persiste, mais elle alterne avec des plages très étendues où il devient impossible de distinguer le moindre cloisonnement. Ces cordons en outre sont beaucoup plus volumineux que ceux des tumeurs précédentes et l'on compte souvent 12, 15, 20 et même 30 cellules en coupe transversale.

Enfin, les trois tumeurs renferment des productions tubulaires nettes.

Dans la troisième classe, où Gellé ne relève qu'une seule observation, il s'agit d'un cas beaucoup plus complexe encore. En effet, d'une part, il existe une tumeur primitive de la surrénale, et d'autre part, on notait dans le rein la présence d'un hypernéphrome caractérisé par : 1° une région dense formée de cordons à cellules claires ; 2° des formations kystiques avec papilles arborescentes. Toutefois dans ces régions il existait des formations tubulaires à lumière nette ainsi qu'un adénome rénal situé immédiatement dans la capsule même de la tumeur.

En résumé, Gellé estime que les preuves histologiques de l'origine surrénale sont insuffisantes pour les raisons suivantes :

Les arguments qui sont basés sur la disposition des cellules en cordons pleins sont imprécis, puisqu'on peut dans certains cas observer des tubes creux. Ce fait d'ailleurs constaté par Kölliker dans la surrénale normale, par Hartmann et Lecène dans les tumeurs de la surrénale justifie les restrictions que Gellé apporte dans son affirmation. D'autre part, dans les tumeurs aussi volumineuses que les hypernéphromes, comment retrouver le point de départ d'un germe aberrant surrénalien si petit et dont la situation est imprécise.

Enfin, la graisse des cellules adipeuses n'offre pas un caractère spécifique. On peut par les réactions à l'acide osmique, à la lumière polarisée, les

retrouver dans les épithéliomas du rein indiscutables.

Il y a lieu d'ailleurs à ce sujet d'ajouter la remarque faite par M. Brault que les graisses du rein normal ou pathologique ont le caractère des lécithines décrites par Dastre, et qu'elles peuvent leur être assimilées.

En définitive on ne saurait mieux résumer les critiques que ne le fait M. Brault dans son article du *Traité de Cornil et Ranvier* :

« Si la théorie de Grawitz était exacte, il en découlerait cette conclusion paradoxale que, d'une part, les tumeurs malignes primitives de la surrénale seraient rares, fait reconnu par Hartmann et Lecène et que d'autre part presque toutes les tumeurs du rein reconnaîtraient une origine surrénalienne. »

Aux critiques d'ailleurs il y a lieu d'ajouter le fait signalé par M. Brault qu'en pathologie comparée où, chez le cheval par exemple, les inclusions de la surrénale dans le rein et dans les surrénales accessoires sont fréquentes, on ne trouve jamais dans les tumeurs du rein des types permettant d'affirmer leur origine surrénalienne et ressemblant de plus ou moins loin à la tumeur de Grawitz.

B. — Synthèse des faits

L'exposé que nous venons de présenter va nous permettre de mieux comprendre l'ensemble des faits observés. Ainsi, nous pouvons, reprenant les criti-

ques basées sur les observations de MM. Roussy et Leroux, ainsi que sur notre observation personnelle, apporter une conclusion.

D'une façon générale, les hypernéphromes se présentent microscopiquement « constitués par des travées pleines, quelquefois creuses, plus ou moins bien limitées par une membrane suivant qu'on a affaire à une forme typique ou atypique.

Mais ce qui distingue ces tumeurs au point de vue histologique et leur donnent un caractère assez particulier, ce sont les cellules qui la composent : cellules à contours bien définis, à protoplasma à peine coloré, renfermant une série de vésicules graisseuses que les colorations électives montrent être des graisses neutres et des lipoides phosphorés.

Le noyau assez richement chromatique est placé au centre de la cellule et peut présenter les différentes atypies nucléaires communes aux épithéliomas.

Le stroma conjonctif formé de tissu collagène en faisceaux ou en fines fibrilles est très richement vascularisé. Aussi les travées épithéliales viennent-elles souvent se mettre en contact intime avec les néo-vaisseaux; ceci explique la fréquence des hémorragies dans cette variété de tumeurs et leur remaniement par les processus de dégénérescence (Roussy et Leroux).

On conçoit dès lors qu'il y ait en controverse à propos des différentes interprétations des partisans de la théorie de Grawitz.

Reprenons point par point les affirmations de cette théorie et essayons d'en montrer le désaccord avec les faits.

1° Tout d'abord l'opinion de l'existence des surrénales aberrantes mérite de nous arrêter. On sait que les surrénales aberrantes étudiées par Kühn, en 1886, ont été trouvées par Rokitansky dans le plexus solaire, par Marchand dans le ligament large, par Chiari le long de la veine spermatique, par Roth dans le corps d'Higmore. Ulrich, de son côté, en a observé personnellement :

3 dans le voisinage des surrénales.

1 dans le plexus solaire.

2 sur le trajet des vaisseaux spermatiques.

1 près du testicule.

1 près de l'ovaire.

9 dans les reins.

Ce sont surtout les fragments décrits dans le rein qui nous intéressent, car nous ne pouvons, comme on le verra ultérieurement, accepter sans les réserves que fit M. le professeur Lecène, le travail de M. Peyron qui décrivit un hypernéphrome de l'utérus.

C'est Klebs qui a signalé pour la première fois les inclusions rénales de surrénales aberrantes. Lubarsch les a rencontrées huit fois sur 300 autopsies. Pillet et Ulrich enfin ont vu plusieurs cas. En réalité elles sont donc rares.

D'autre part, l'étude expérimentale tentée par Albarran et Imbert ne nous paraît pas probante.

Chez des chiens, ces auteurs ont inclus complètement la surrénale gauche dans le rein néphrotomisé.

Chez ces chiens sacrifiés un à trois mois après l'opération, on constate en général que les greffes se sont résorbées et ont progressivement disparu. Dans un cas cependant la greffe avait subi la dégénérescence graisseuse rappelant de loin le pseudolipome de Grawitz, dans l'autre cas la graisse avait subi l'évolution kystique.

Il est évident que malgré l'apparence semblable de cet aspect kystique avec celui décrit par Brun, un élève de Grawitz, dans une strume surrénale, on ne peut considérer ces kystes comme étant la signature de l'origine surrénalienne de la tumeur. A ce sujet d'ailleurs, Albarran et Imbert se tiennent sur une prudente réserve et font remarquer « qu'il ne faut pas demander à ces expériences plus qu'elles ne peuvent prouver ».

On voit donc quel argument fragile l'expérimentation apporte à la théorie surrénalienne.

2° Il est un second point qui s'impose, c'est l'étude des tumeurs de la surrénale, tumeurs très rares puisque dans leur travail, Hartmann et Lecène n'en citent que 48 cas dont 2 personnels. M. Ménétrier n'en rappelle qu'un cas dans son article sur le cancer du *Traité Gilbert et Thoinot*.

Des trois observations anatomo-cliniques rapportées par MM. Roussy et Leroux, il ressort une série d'arguments qui vont peser singulièrement contre la théorie de Grawitz.

En effet, disent ces auteurs, le néoplasme paraît prendre naissance au niveau des travées épithéliales de la zone fasciculée de la surrénale.

Par quel type de cellules sont constituées les travées surrénaliennes au moment où elles vont se transformer en cellules néoplasiques ? Par des cellules du type indifférencié à protoplasma sombre, homogène. Par quelles cellules sont formées les travées néoplasiques ? Par des cellules à protoplasma sombre et qui ne prennent que très exceptionnellement l'aspect vasculaire spongiocytaire. On est donc en droit avec Roussy et Leroux d'affirmer que les épithéliomas de la surrénale sont constitués par des cellules sombres ne ressemblant à aucune façon à ces cellules claires décrites dans les hypernéphromes. Ainsi la surrénale normale ne ressemble pas du tout morphologiquement aux épithéliomas ni aux soi disantes surrénales aberrantes.

3° La présence de graisse phosphorée comme l'ont remarqué Gellé, Brault et Courcoux, n'est pas l'apanage des spongiocytes des surrénales. Comme l'ont constaté ces auteurs, on en trouve dans les cellules des tubes contournés au cours des néphrites, ainsi d'ailleurs que des épithéliomas des autres tissus glandulaires (corps thyroïde, ovaire, hypophyse, etc.).

4° Enfin, l'étude attentive à condition de multiplier les examens des différents types d'épithéliomas du rein ne permet pas de séparer nettement qu'on l'a fait jusqu'ici les épithéliomas à cellules foncées et

et à cellules claires. Dans ces derniers, en effet, on trouve toutes les formes de transition entre les cellules claires et les cellules foncées caractéristiques de la première forme, de l'épithélioma papillaire végétant qui constitue en quelque sorte la forme typique.

Dans le cas que nous rapportons, les deux aspects étaient extrêmement nets.

Dans un tableau synthétique, MM. Roussy et Leroux opposent les notions classiques et les faits qu'ils ont constatés. Nous croyons devoir le reproduire ici.

1^o Tumeurs à type rénal

<i>Caractères classiques</i>	<i>Faits constatés par Roussy et Leroux</i>
Aspect papillaire végétant ou pseudo-canaliculaire.	Présence de plages atypiques complètes.
Cellules claires et foncées.	Présence simultanée de cellules claires et foncées aussi bien dans les organisations canaliculaires et papillaires que dans les plages atypiques.

2^o Tumeurs dites hypernéphromes

<i>Caractères classiques</i>	<i>Faits constatés par Roussy et Leroux</i>
Plages uniformes de cellules claires.	Présence d'aspect papillaire et pseudo-canaliculaire.
	Proportion variable de cellules claires et foncées.

On peut ainsi par l'opposition de ces faits conclure avec ces auteurs qu'il y a plus « que des points com-

muns et que l'on peut parler d'un seul et même type de tumeurs épithéliales réalisant des aspects typiques (canaux et papilles) ou atypiques (plages cellulaires sans organisation suivant le cas) ».

CONCLUSIONS

1° Les auteurs classiques à la suite de Grawitz distinguent sous le non d'hypernéphromes ou plus exactement d'épinéphromes (Achard, Letulle) bénins ou malins (métastases) des tumeurs du rein, qui se présenteraient anatomiquement pour eux, avec les caractères suivants :

a) Macroscopiquement : localisés le plus souvent au pôle supérieur du rein, ils affecteraient une couleur spéciale jaune soufre contenant des foyers hémorragiques.

b) Histologiquement : présence de boyaux pleins constitués par des cellules claires surchargées de graisses neutre et de lipoïdes phosphorées (lécithine), cellules en contact avec les vaisseaux, et ne se groupant pas pour constituer des formations canaliculaires.

c) L'ensemble de ces caractères justifierait le nom donné par Grawitz qui considérerait ces tumeurs comme des dysembryoplasties d'origine fœtale dues à des inclusions embryonnaires du tissu surrénal.

2° L'étude de 20 cas de tumeurs du rein poursuivie

par MM. Roussy et Leroux auxquels notre cas personnel apporte confirmation s'oppose à cette conception pour les raisons suivantes :

a) Le siège au pôle supérieur du rein n'a rien d'électif. Quant à la couleur et l'aspect macroscopique de ces tumeurs ils ne permettent point toujours à eux seuls de faire une différenciation avec les autres néoplasmes du rein,

b) Histologiquement on peut rencontrer suivant les points étudiés, des cellules à type clair et à type foncé dans une même tumeur et saisir parfois entre ces deux aspects tous les types de transition.

Quant à l'aspect architectural, il peut contrairement aux affirmations classiques, affecter la disposition papillaire végétante et canaliculaire en certaines parties des préparations établissant un point de passage entre l'épithélioma papillaire du rein et l'hypernéphrome.

De plus, le contenu des cellules claires, riches en graisse phosphorée n'est pas la seule propriété des cellules de la surrénale ainsi que l'ont montré les travaux récents.

En outre, il est permis avec Brault et Courcoux d'émettre un doute sérieux quant à l'analogie qu'on a voulu établir entre les tumeurs rénales de l'homme et du cheval.

Enfin, il y a lieu de remarquer avec Roussy et Leroux que les épithéliomas de la surrénale affectent des caractères différents : développés aux dépens

des cellules indifférenciées de la corticale ils sont constitués par des éléments cytologiques : cellules foncées ne ressemblant pas aux cellules claires de l'hypernéphrome.

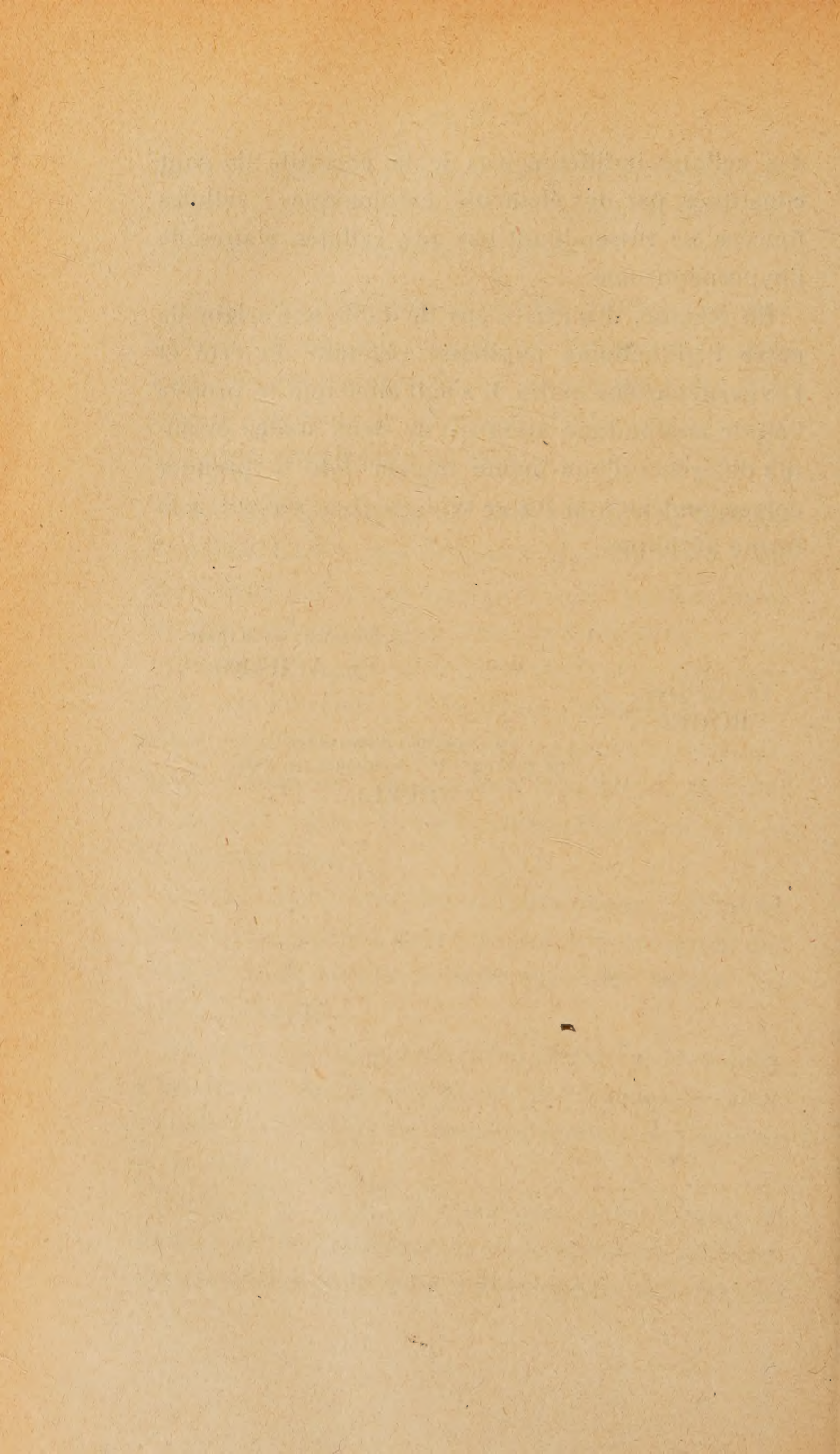
En résumé, il n'existe pas de différence originelle entre l'épithélioma papillaire végétant du rein et l'hypernéphrome malin. Il s'agit ainsi que le prouve l'étude anatomique attentive de deux stades évolutifs différents d'une même tumeur dont le premier correspondrait à la forme typique et le second à la forme atypique.

Le Président de la thèse,

Ch. ACHARD

Vu Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL



BIBLIOGRAPHIE

- Achard et Lœper.* — Anatomie pathologique, p. 462.
- Albarran et Imbert.* — Les tumeurs du rein (p. 768), éd. 1903.
- Buucke.* — Zur Lehre von der Veroppringsing von Nebmniere Keimen in die Niere nebst Bemerkungen zur Allgemesiren onkologie. Tiegler's Beetrage, 1891.
- Brault et Courcoux.* — Article rein. Traité de Cornil et Ranvier.
- Bérard et Dusset.* — Tumeurs du quadriceps à type d'hypernéphromes, première manifestation d'une tumeur lombaire (Association française pour l'étude du cancer, 19 décembre 1921).
- Gellé.* — Bulletin de la Société anatomique, 1909. Travaux scientifiques. Lille, 1910.
- Hartmann et Lecène.* — Travaux de chirurgie anatomo-cliniques, 2^e série. Tumeurs des surrénales et tumeurs solides du rein.
- Herrenschmidt.* — Tumeurs du rein (Bulletin de l'Association française du cancer, t. I et II, p. 79).
- Hoche.* — Les lésions du rein et des capsules surrénales, p. 309. Paris, 1904.
- Lecène.* — Discussion, communication in Roussy, Villandre et Leroux.
- Grawitz.* — Die Sogennanten Lipome der Niere (Virchow's Archiv., 1883).
- Letulle (M.).* — Précis d'anatomie pathologique, 1912, t. I, p. 147.
- Legueu.* — Traité d'Urologie.
- Lubarsch.* — Beiträge zur Histologie der von verspringten

- Nebennier in Keimb augehenden Nieren gerchwulte
(Virchow's Arch., 1894).
- Ménétrier.* — Le cancer. Collection Gilbert-Thoinet, 1908,
p. 315-318.
- Pirone.* — Hypernéphrome (Archives de Médecine expérimentale, 1903).
- Pasteur Vallery-Radot.* — Maladies des reins in Précis de
Médecine. Masson. Paris, 1922.
- Peyron, Hartmann.* — Bulletin de l'Association française
du cancer, n° 1, 19 janvier 1920.
- Roussy (G.) et Leroux (R.).* — Tumeurs du rein dites
hypernéphromes et tumeurs primitives de la surré-
nale (Association française pour l'étude du cancer,
15 novembre 1920).
- Roussy (G.), Villandre (C.) et Leroux (R.).* — Sur un cas de
tumeur lombaire révélé par une métastase osseuse
à type d'hypernéphrome (Association française
pour l'étude du cancer, 19 janvier 1920).
- Roussy (G.) et Leroux.* — Diagnostic des tumeurs, 1920.
- Roussy et Wolf.* — Le cancer, in Traité Vidal, Roger,
Teissier (cf. page 483 et bibliographie, p. 737).
- Stöckl.* — Zur Histogenese der Grawitschen Nierenges-
chmülste Ziegler's Beiträge, p. 392.

Nous n'avons pas cru devoir reproduire les indications bibliographiques très précises du traité d'Albarran et Imbert qui mettent au point la question jusqu'en 1903. Nous n'avons indiqué ici que les ouvrages généraux, les communications fondamentales antérieures à cette date ainsi que les travaux parus depuis.